

Zum Sauerstoffverbrauch der Erythrocyten von
Psoriatikern mit und ohne Chloroquinbelastung

vorgelegt von

Jürgen Kunz

1972



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554401_0047

Aus der Hautklinik der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Professor Dr. G.W. Korting)

Zum Sauerstoffverbrauch der Erythrocyten von
Psoriatikern mit und ohne Chloroquinbelastung

Inaugural - Dissertation zur Erlangung der
Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Jürgen Kunz
aus Pirmasens



Dekan: Prof. Dr. Dr. W. Ketterl

Referent: Prof. Dr. H. Holzmann

Korreferent: Prof. Dr. G.W. Korting

Tag der mündlichen

Prüfung: 18.1.1972



gesamtherstellung
ditters bürodienst
mainz

1. Darstellung der Problematik

2. Problemstellung

3. Zielsetzung

4. Methodik

5. Ergebnisse der Untersuchung

Meinen lieben Eltern

6. Zusammenfassung

7. Literaturverzeichnis

8. Quellen

9. Anhang

10. Zusammenfassung

11. Literatur

12. Anhang

I. Einleitung und Problemstellung

II. Experimenteller Teil

1. Untersuchungsmaterial

2. Methodik

a) Beschreibung der WARBURG-Apparatur

b) Vorversuche

c) Arbeitsvorschrift

3. Statistische Methoden

III. Ergebnisse

IV. Diskussion der Ergebnisse

V. Zusammenfassung

Literatur

Anhang

I. Einleitung und Problemstellung

Die Psoriasis vulgaris ist eine genetisch fixierte Hautkrankheit. Die ersten für eine genetische Interpretation ausreichenden Untersuchungen stammen von HOLDE (1931) auf Grund der von ihm durchgeführten auslesefreien Serienuntersuchungen, sowie Familien- und Zwillingsbefunden. Der Erblichkeitsnachweis gelingt um so besser, je optimaler die Untersuchungsbedingungen sind. Seine Prozentangaben schwanken zwischen 4,4 % bei GORBULEV (1928) und 90,9 % bei LOMHOLT (1954). Der Prozentsatz des familiären Vorkommens der Schuppenflechte steigt, je begrenzter das Gebiet ist, in dem die Untersuchungen durchgeführt werden. GORBULEV erfaßte ein weites Gebiet im russischen Raum, LOMHOLT dagegen untersuchte die Psoriasiskranken der Färöer-Inseln.

HOEDE (1957) ist der Auffassung, daß bei gründlicher Nachforschung fast immer der Nachweis des familiären Vorkommens gelingt. Nach ihm gibt es keine Psoriasis ohne Heredität. Vererbt wird aber nicht die manifeste Psoriasis, sondern nur die Disposition, was schon 1897 von KUZNETZKY ausgesprochen wurde. Daher wird heute

die Schuppenflechte zu den idiodispositionellen Krankheiten gerechnet. Die Auffassungen über ihren Erbgang sind jedoch unterschiedlich. So vertritt HOEDE die Ansicht, daß es sich um eine unregelmäßig dominante Vererbung mit wechselnder Penetranz handelt, während VOGEL (1961) sich für eine multifaktorielle Genese in Verbindung mit einem Schwellenwerteffekt ausspricht, der nicht scharf begrenzt ist, sondern in einem breiten Bereich besteht, innerhalb dessen die Manifestation der Schuppenflechte von Umweltfaktoren beeinflußt werden kann. SCHNYDER (1966) und NIERMANN (1966) schließlich halten den Erbgang für noch nicht restlos abgeklärt.

Die Häufigkeit der Psoriasis vulgaris schwankt in der Bevölkerung zwischen 0,27 % (BERESTON, 1950) und 2,8 % (LOMHOLT, 1954). Die Möglichkeit, daß die Psoriasis vulgaris manifest wird, schätzt man auf ungefähr 40 % (LOMHOLT, 1954); also könnte der Prozentsatz der Dispositionsträger in der Allgemeinbevölkerung mit etwa bis zu 7 % angenommen werden. Die Angaben über die prozentuale Vertei-

lung der Psoriasis vulgaris unter den Hautkrankheiten schwanken in erheblichem Umfang. So werden Zahlen von 1,2 % (SANZ und BENITEZ, 1936) über 4 % (KISLOWA, 1936) bis zu 8 % (HOEDE, 1957) aufgeführt. Was die Häufigkeit der Schuppenflechte am klinischen Krankengut betrifft, so finden sich für die Tübinger Universitäts-Hautklinik von TIEDEMANN (1951) Angaben von 6,68 % und für die Mainzer Universitäts-Hautklinik in den Jahren 1961 bis 1963 7,5 % (EL DESOUKI, 1963). Solche Angaben sind naturgemäß nur für die manifest auftretende Psoriasis vulgaris möglich. Da jedoch viele klinisch Kranke der ärztlichen Erfassung entgehen, und vor allem die klinisch gesunden Erbkranken nicht ohne weiteres als solche erkannt werden können, erklärt diese Tatsache auch, daß diesbezügliche Angaben nie ganz zutreffend sein können.

Die Haut ist jedoch offenbar nur teilweise ein Spiegel des psoriatischen Krankheitsgeschehens, zumal in jüngerer Zeit eine beachtliche extracutane manifestationsneigung festgestellt wurde.

So konnten neben der seit rund 150 Jahren (ALIBERT, 1822) mehr und mehr der Psoriasis zugeordneten und nosologisch abgegrenzten mesenchymalen Maximalvariante - der Psoriasis arthropathica (s. hierzu HORNSTEIN, 1962 sowie KREBS, 1962) - auch inzwischen eine psoriatische Myopathie elektromyographisch (HOLZMANN, SOLLBERG und ELGAMILI, 1967) und enzymatisch (HOLZMANN und MORSCHES, 1967; HOLZMANN, GEBHARDT und MORSCHES, 1968; HOLZMANN, MORSCHES und KABEL, 1968) nachgewiesen werden. Auch wird in jüngster Zeit über eine Schleimhautbeteiligung des Dünndarms, die sich einmal wenigen Untersuchungen zufolge in einer Infiltration eosinophiler polymorphkerniger Zellen äußern soll, berichtet, und weiterhin eine gesteigerte mitotische Aktivität im Kryptenepithel des Dünndarms gefunden, die annähernd so hoch wie in der psoriatischen Epidermis sein soll; die Beziehung zwischen Erkrankung des Dünndarms und der Haut ist aber immer noch ungewiß (FRY, MCINN und SHUSTER, 1966). Darüber hinaus fanden SHUSTER, WATSON und MARKS (1967) bei Untersuchungen an Patienten mit Psoriasis vulgaris, daß morphologisch und funktionell eine Dünndarmbeteiligung nachzuweisen ist, deren Aus-

maß aber nicht mit der Intensität und Ausdehnung der Hautaffektion in direkter Relation steht. Bei 12 von 26 (46 %) der untersuchten Patienten zeigte die Mukosa des Dünndarms als offensichtliche Anomalie einen gewundenen Verlauf der Schleimhautfalten und bei 12 von 24 (50 %) untersuchten Patienten eine Störung oder einen Mangel von drei Membranenzymen (Leucin-Aminopeptidase, alkalische Phosphatase und Adenosintriphosphatase) im Bürstensaum des Oberflächenepithels, das die freien Enden der Zotten bedeckt.

Humorale Hinweise für die immer wieder zu beobachtende extracutane Manifestation der Schuppenflechte sind schließlich die erhöhte Mucopolysaccharid- und Hydroxyprolinausscheidung im Urin (BRUNISH und SØRENSEN, 1965) und auch die oft zu beobachtende (50 %) Hyperuricämie (EISEN und SEEGMILLER, 1961). Die Erhöhung der Harnsäure im Serum des Psoriatikers ist jedoch nicht streng mit der Hautmanifestation, bzw. deren Ausmaß korreliert. Dieser Befund ist vermutlich ein Hinweis dafür, daß auch extracutane Manifestationen der Schuppenflechte für die Hyperuricämie in Frage kommen können. Es wäre auch nicht erklärlich, wie die höchstwahrscheinlich erst in der parakera-

totischen Hornschicht bei dem Psoriatiker freigegebene Harnsäure zurück ins Serum gelangen soll.

Zusammenfassend kann also gesagt werden, daß bei der Psoriasis vulgaris gar nicht so selten extracutane Beteiligungen nachgewiesen werden können, die sich unabhängig von den Hauterscheinungen manifestieren und somit ein Erkrankungsgebiet mit ausgesprochener Eigendynamik darstellen.

Was nun die biochemischen Verhältnisse an der psoriatischen Epidermis betreffen, so haben unter der Vielzahl der beobachteten Stoffwechselabweichungen Veränderungen im Kohlenhydratstoffwechsel besondere Beachtung gefunden (6, 11-13, 36-39, 42-45). Die Untersuchungen vieler Autoren ergaben im wesentlichen eine mäßige Erhöhung der Glykolyse und eine besonders ausgeprägte Aktivitätssteigerung der NADP (Nicotinamid-adeninphosphat)-spezifischen Dehydrogenasen des Pentosephosphatcyklus (11, 42, 44, 45).

Bei der Frage nach der ätiopathogenetischen Bedeutung dieser Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels für die epidermalen Veränderungen wird nun insbesondere die Steigerung des Pentosephosphatcyklus heraus-

gestellt (32, 42, 44, 45). Dieser spielt ja im Stoffwechsel als Wasserstoffdonator für synthetische Leistungen der Epidermiszellen auf dem Wege ihrer Differenzierung eine wichtige Rolle (s. hierzu MALINA, SONKA und GREGOROVA, 1964). Grundsätzlich können folgende Möglichkeiten diskutiert werden

1. Die Steigerung der Enzymaktivitäten des Pentosephosphatcyklus ist sekundärer Natur und wird durch primär gesteigerte Synthesevorgänge infolge einer erhöhten Epidermopoese ausgelöst.
2. Es liegt eine primäre und möglicherweise genetisch fixierte Regulationsstörung der Enzyme des PPC vor. Im Gegensatz zum Normalverhalten werden Reize mit exzessiver Aktivitätserhöhung beantwortet, wobei das Überangebot an entstehendem NADP eine Steigerung und Beschleunigung synthetischer Stoffwechselvorgänge zur Folge hat.
3. Die Steigerung der Mitosezahl in den unteren Epidermisschichten und die gleichzeitige Stoffwechselerhöhung und Reifebeschleunigung

der aufsteigenden postmitotischen Zellen haben eine gemeinsame Ursache. Diese könnte in einer Regulationsstörung der DNS (Desoxyribonucleinsäure) liegen, die an den Vorgängen der Mitose der cytoplasmatischen Protein- und Enzymsynthese (Matrize für m-RNS(messenger-Ribonucleinsäure)) und der Vererbung beteiligt ist.

Auf Grund der komplizierten Stoffwechselverhältnisse ist es jedoch schwierig, die bisherigen, im Bereich des Kohlenhydratstoffwechsels, erhobenen Befunde an der Epidermis im Hinblick auf ihre Reihenfolge und Wertigkeit innerhalb der Pathogenese der Psoriasis vulgaris einzuordnen.

In letzter Zeit ist nun deutlich geworden, daß sich Blutzellen besonders dazu eignen, metabolisch-genetische Veränderungen zu untersuchen.(BLUM, 1965; LINNEWEH, 1963; LÖHR, 1964), denn sie weisen einen gut überschaubaren Stoffwechsel auf, da sie während ihres Reifungsprozesses aus den Erythroblasten wesentliche Struktur- und Stoffwechselmerkmale ver-

lieren (s. Tab. 1). Übrig bleiben vor allem die Fermentketten der anaeroben Glykolyse und des Pentosephosphatcyklus.

Auch bei der erblichen Dispositionskrankheit Psoriasis vulgaris konnten Veränderungen im Kohlenhydratstoffwechsel der Erythrocyten nachgewiesen werden.

So stellte erstmals MALINA (1961) einen verstärkten Substratdurchfluß durch den Pentosephosphatcyklus fest, der sich durch Chloroquin noch weiter steigern läßt (BIELICKY, SONKA und MALINA, 1964).

HOLZMANN (1966) konnte im weiteren eine Aktivitätsminderung des Enzyms Phosphoglucose-Isomerase mit Substratanstau von Glucose-6-Phosphat sowie als Folge davon einen vermutlich kompensatorisch gesteigerten Pentosephosphatcyklus bei funktionell erhaltener Glykolyse nachweisen. Auch eine Verschiebung des LDH(Lactatdehydrogenase)-Isoenzym-musters in Richtung LDH₁ und LDH₂ soll auf eine vermehrte Ausnutzung des oxidativen Pentoseweges hindeuten (MALINA, VOLEK, BIELICKY, and PAPEZOVA, 1969).

			
	Erythroblast	Reticulocyt	Normocyt.
Struktur			
Kern.....	+	0	0
Mitochondrien.....	+	+	0
Mikrosomen.....	+	+	0
Nucleinsäuresynthese			
DNS.....	+	0	0
RNS.....	+	+	0
Proteinsynthese.....	+	+	0
Hämsynthese.....	+	+	+
Lipidsynthese.....	+	+	0
Kohlenhydratstoffwechsel			
Glykolyse.....	+	+	+
Hexosemonophosphatcyclus.....	+	+	+
Tricarbonsäurecyclus.....	+	+	0
Glycerin-1-P-Cyclus.....	+	0	0
Cytochromsystem.....	+	+	0

Tab. 1:

Stoffwechselfvorgänge bei der Reifung der Erythroblasten zu Normocyten (nach LÖHR, 1964).

Der meßbare relativ geringe O_2 -Verbrauch der Erythrocyten beruht auf dem oxidativen Abbau der Glucose über den Pentosephosphatcyclus. Es besteht nun die Möglichkeit, durch Zugabe von Farbstoffen mit Redox-Eigenschaften, wie z.B. Methylen-Blau, den Sauerstoffverbrauch stark zu aktivieren und somit experimentell auszuwerten.

Bisher wurde die Steigerung des Pentosephosphatcyclus in psoriatischen Erythrocyten jedoch nur durch Messung stationärer Metabolit-Konzentrationen bzw. auf Grund indirekter Schlußfolgerungen nachgewiesen. Ziel der vorliegenden Arbeit soll es sein, durch Messung des Sauerstoffverbrauches mit und ohne Chloroquinbelastung das Verhalten des Pentosephosphatcyclus in Erythrocyten von Kontrollpersonen und Kranken mit Psoriasis vulgaris zu untersuchen.

Im einzelnen sollten folgende vier Fragen beantwortet werden:

1. Ist der O_2 -Verbrauch der Erythrocyten von Kontrollpersonen abweichend von dem der roten Blutzellen von Psoriatikern?

2. Besteht ein Unterschied zwischen dem O_2 -Verbrauch der Erythrocyten von Kontrollpersonen ohne Chloroquin und dem mit Chloroquin?
3. Wie wird der O_2 -Verbrauch von Psoriatiker-Erythrocyten durch Belastung mit Chloroquin verändert?
4. Unterscheidet sich der O_2 -Verbrauch der Erythrocyten von Kontrollpersonen mit Chloroquin von dem der Psoriatiker mit Chloroquin?

II. Experimenteller Teil

1. Untersuchungsmaterial

Zur Untersuchung wurden stationär aufgenommene Psoriatiker und stoffwechselgesunde Probanden, die unter keiner internen Medikation standen und, soweit bekannt, an keiner Erbkrankheit litten, herangezogen. Ein Teil der Probanden bestand aus Patienten mit folgenden Krankheiten: Parakeratosis variegata, Condylomata acuminata, Cheilitis, Lichen simplex, Spinaliom der Unterlippe, Erythrodermie bei vulgärem Ekzem, urtikarielles Exanthem. Beide Gruppen wurden möglichst bald nach ihrer klinischen Aufnahme untersucht.

Die Auswahl der zu untersuchenden 15 Psoriatiker und 15 Kontrollpersonen erfolgte bei beiden Gruppen unter weitgehender Berücksichtigung einer gleichen Alters- und Geschlechtsverteilung, wobei bei den Psoriatikern das Durchschnittsalter 48,7, bei den Kontrollpersonen 40,0 Jahre betrug (s.Tab. 5 im Anhang). Jedem Probanden wurden unter Standardbedingungen (nüchtern, Ruhelage, zur gleichen Zeit usw.) morgens früh durch Venenpunktion

10 ml Citratblut (2 ml Citrat auf 8 ml Blut) entnommen und diese sofort weiterverarbeitet. Das mit der Zentrifuge abgetrennte Plasma wurde verworfen. Anschließend wurden die Erythrocyten dreimal in physiologischer Kochsalzlösung gewaschen. Die Suspendierung der roten Blutzellen erfolgte bis zum Ausgangsvolumen in Phosphat-Ringerlösung mit folgender Zusammensetzung: 9 Teile einer wäßrigen Lösung von 8,5 g NaCl, 0,23 g KCl und 0,25 g CaCl_2 pro Liter und ein Teil isotone Phosphatlösung von pH 7,4. Die Ringerlösung enthielt außerdem noch 0,011 Mol Glucose/Liter.

Für die Untersuchungen wurde der Hämoglobingehalt der Erythrocytensuspension über die Hämoglobincyanidmethode mit dem Erymaten der Fa. HELLIGE bestimmt und auf einen Wert von 12 - 18 % eingestellt. Für die spätere Berechnung wurde auf eine Erythrocytenzahl von 10^{11} bezogen.

2. Methodik

a) Beschreibung der WARBURG-Apparatur

Zur Durchführung der Versuche wurde die von O. WARBURG in die Biochemie eingeführte und unter der Bezeichnung "WARBURG-Apparat" bekanntgewordene Meßapparatur verwendet.

Im folgenden sollen zunächst das Prinzip der Manometrie und der Aufbau der verwendeten Apparatur (Hersteller: Fa. BRAUN, MELSLUNGEN) kurz erläutert werden (s. Abb. 1).

Das Reaktionssystem eines WARBURG-Apparates besteht aus einem Reaktionsgefäß und einem WARBURG-Manometer, die beide über einen Normschliff miteinander verbunden sind. Das Reaktionsgefäß ist ein kegelförmiges Glaskölbchen, an dessen Boden sich noch ein zylindrisches Gefäß befindet, das zur Aufnahme der Absorptionsflüssigkeit dient. Das "Warburg-Manometer" ist ein Doppelkapillar-Manometer, dessen untere beiden Öffnungen über den aufgezogenen Quetschschlauch miteinander verbunden sind. Die eine der oberen Öffnungen mündet ins auf-

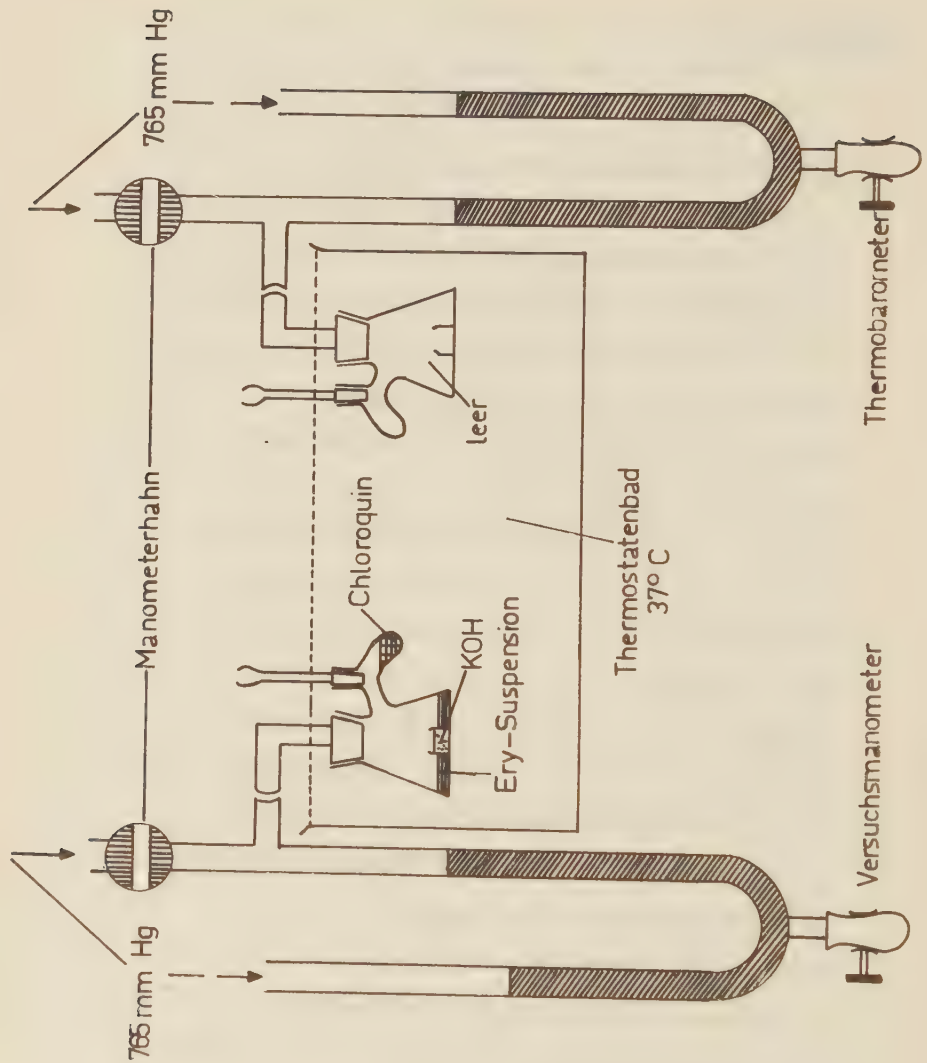


Abb. 1:

Schematische Darstellung der WARBURG-Apparatur

gesetzte Reaktionsgefäß, die andere über einen Zwei-Wege-Hahn nach außen. Während des Versuches ist das Reaktionssystem völlig von der äußeren Atmosphäre abgeschlossen. Sein Volumen wird durch den Meniskus einer Sperrflüssigkeit in der rechten Kapillare begrenzt. Als Sperrflüssigkeit wird BRODIE'sche Lösung verwendet, deren spezifisches Gewicht $1,033 \text{ gcm}^{-3}$ beträgt, so daß 760 mm Hg 10 000 mm BRODIE'scher Lösung entsprechen. Die Sperrsäule kann über einen Quetschschlauch so verändert werden, daß ein konstantes Volumen gewährleistet ist. Das Manometer wird vor Versuchsbeginn durch Injektion in den Quetschschlauch mit BRODIE'scher Lösung gefüllt und bei geöffnetem Manometerhahn der rechte Meniskus auf die Marke "15" (= 150 mm = Mitte der Skala) eingestellt.

Wird nach Versuchsbeginn der Manometerhahn geschlossen und im Reaktionsgefäß Sauerstoff verbraucht, so steigt die Sperrflüssigkeit in der mit dem Reaktionsgefäß verbundenen Kapillare an, während sie in der anderen, nach außen offenen Kapillare, abfällt. Im Reaktionsgefäß

entsteht also ein Unterdruck, wodurch auch das Volumen verändert wird. Das aber steht im Gegensatz zur Forderung der "manometrischen Technik", bei der bei konstantem Volumen veränderte Drucke gemessen werden sollen.

Durch Senken des Flüssigkeitsspiegels in der rechten Kapillare bis zur Marke "15" wird das Ausgangsvolumen wieder hergestellt. In der linken Kapillare sinkt der Spiegel somit noch tiefer. Da nun durch Entlasten des Quetschschlauches das ursprüngliche Volumen erneut gegeben ist, kann die durch den Gasverbrauch bedingte Druckänderung bei konstantem Volumen gemessen und die verbrauchte Gasmenge manometrisch bestimmt werden. Die Druckänderung wird in mm Sperrflüssigkeit abgelesen, d.h. die Verschiebung der Flüssigkeit in der linken, nach außen offenen Kapillare, bezogen auf die Ausgangsstellung des Meniskus.

Während des Versuches muß natürlich die Temperatur des Systems konstant gehalten werden, um durch Temperaturschwankungen bedingte Druckänderungen zu vermeiden. Dazu werden die Reak-

tionsgefäße ständig bei 37°C in einem Thermostatenbad gehalten. Ändert sich während des Versuches der Barometerstand, so verschieben sich auch die Manometeranzeigen entsprechend. Um diese Störungen zu erfassen, läßt man bei den Versuchen ein sogenanntes Thermobarometer - ein Manometer mit leerem Reaktionsgefäß - mitlaufen, dessen Druckänderungen nur noch von den Änderungen des äußeren Luftdrucks und der Temperatur im Thermostatenbad abhängig sind. Entsprechend den Veränderungen am Thermobarometer können dann die Manometeranzeigen korrigiert werden. Die Berechnung des O₂-Verbrauches erfolgt über die entsprechenden Gefäßkonstanten der einzelnen Manometer, die mit Hilfe der vom Werk bereits geeichten Systeme leicht zu ermitteln sind.

Als Grundgerüst der WARBURG-Apparatur dient das Thermostatenbad, das mit einer von einem E-Motor betriebenen Schüttelvorrichtung ausgestattet ist. An diese Schüttelvorrichtung können 14 Stück der eigentlichen "Warburg-Reaktionssysteme" angehängt werden.

Die als Sperrflüssigkeit benutzte BRODIE'sche
Lösung setzt sich wie folgt zusammen:

23 g NaCl

5 g Natrium-Cholat

Wasser ad 500 ml

einige Tropfen konzentrierte

Thymollösung zur Konservierung

Methylenblau zum Anfärben

Die Formel zur Ausrechnung des absoluten
O₂-Verbrauches lautet:

$$x^{ul} = k \cdot h^{mm}$$

$$k = \frac{v_g \cdot \frac{273}{T} + v_f \cdot x}{P_o}$$

h = manometrische Differenz = am Mano-
meter abgelesene und korrigierte
Druckdifferenz in mm

x = entwickelte oder verbrauchte Gas-
menge in ul bezogen auf Normalbe-
dingungen (760 mm Hg und 0°C

v_g = Gasvolumen im Reaktionsgefäß, einschließlich des Volumens der mit dem Gefäß verbundenen Manometerkapillare bis zur Ausgangsmarke (z.B. "15" der Manometerskala)

v_f = Volumen der in das Reaktionsgefäß eingefüllten Flüssigkeitsmenge in ul

P_0 = Normaldruck = 760 mm Hg = 10 000 mm BRODIE-Säule, gemessen in mm, der im Versuch verwendeten Manometersperrflüssigkeit

T = Temperatur im Reaktionssystem = Temperatur im Thermostatenbad, gemessen in $^{\circ}\text{K} = 273 + t^{\circ}\text{C}$ (z.B. Badtemperatur = $37^{\circ}\text{C} = 273 + 37 = 310^{\circ}\text{K}$)

α = Bunsen'scher Adsorptionskoeffizient in ml Gas/ml Flüssigkeit; der Koeffizient α gibt die Löslichkeit des entwickelten oder verbrauchten Gases in der im Reaktionsgefäß vorhandenen Flüssigkeit bei Normaldruck und einer bestimmten Temperatur an.

α_{O_2} für $37^{\circ}\text{C} = 0,0239$ (UMBREIT, 1957)

b. Vorversuche

Aufgabe zahlreicher Vorversuche war es, die optimal wirksamen Konzentrationen von Methylenblau und Chloroquin zu finden.

Die Methylenblaumengen erstreckten sich von 0,1 ml bis 1,0 ml Methylenblau/2 ml Erythrocytensuspension. Die Molarität der Methylenblaulösung betrug 0,0006 Mol/Liter, was Konzentrationen von $0,28 \cdot 10^{-4}$ bis $2,0 \cdot 10^{-4}$ Mol/l im Versuchsansatz entspricht. Nach Zugabe von 0,5 ml Chloroquin-Lösung verringerte sich die Konzentration auf Werte zwischen $0,23 \cdot 10^{-4}$ und $1,7 \cdot 10^{-4}$ Mol/l, was nach Angaben von MICHAELIS und SALOMON (1930) in diesem Bereich keinen Einfluß auf die Wirksamkeit der Methylenblaulösung hat. Als wirksamste Dosis wurde eine Menge von 0,3 ml Methylenblau mit einer Konzentration von $0,78 \cdot 10^{-4}$ bzw. $0,64 \cdot 10^{-4}$ Mol/l ermittelt.

Um die geeignete Chloroquindosis zu finden, wurde eine Versuchsreihe mit Konzentrationen von 1 mg bis 30 mg Chloroquindiphosphat/ml Erythrocytensuspension aufgestellt. Als opti-

male Dosis wurde eine Konzentration von 3,0 mg Chloroquindiphosphat/ml Erythrocyten-suspension gefunden. Von den in der Literatur (HOLZMANN, 1966 und BIELICKY, SONKA und MALINA, 1964) angegebenen Konzentrationen mußte abgewichen werden, da sie für eine Versuchsanordnung, wie die vorliegende, zu hoch waren.

c. Arbeitsvorschrift

Nachdem mit Hilfe der Vorversuche diese optimalen Konzentrationen ermittelt waren, schlossen sich die Hauptuntersuchungen an, deren Verlaufsprinzip sich im einzelnen wie folgt darstellt: Nachdem die Kapillarmanometer durch entsprechendes Füllen mit BRODIE'scher Lösung vorbereitet sind, werden in das Zentralgefäß des Reaktionskölbchens 0,2 ml 15 %ige KOH zur CO₂-Absorption pipettiert. In den umgebenden Raum werden 2 ml Erythrocytensuspension gegeben. Dazu kommen noch 0,3 ml der 0,0006 molaren Methylenblaulösung. Die Birne des Reaktionskölbchens wird mit 0,5 ml Chloroquinlösung

gefüllt, die auf eine Konzentration von 3 mg Chloroquin/ml Erythrocytensuspension eingestellt ist. Danach wird das Reaktionsgefäß mit dem Manometer verbunden und bei geöffnetem Manometerhahn 15 Minuten bei 37°C im Thermostatenbad geschüttelt. Anschließend wird jedes Manometer mit reinem O₂ belüftet (abweichend von den Angaben bei LÖHR und WALLER (1964), die mit einem Gasgemisch von 95 %igem O₂ und 5 %igem CO₂ belüftet haben) der Hahn geschlossen und weitere 15 Minuten inkubiert. Daraufhin werden die Manometer einzeln aus dem Thermostatenbad gehoben und durch Kippen des ganzen Systems die Chloroquinlösung in den Reaktionsraum gegeben. Jetzt wird durch Öffnen des Manometerhahns und gleichzeitiges Quetschen des Schlauches das Manometer abgeglichen und der rechte Meniskus auf die "15"-Marke eingestellt. Der Hahn wird sofort wieder geschlossen und der Stand des linken Meniskus notiert. Die Manometer werden von jetzt ab 2 Stunden lang geschüttelt, und währenddessen wird alle

15 Minuten durch Einstellen des rechten Meniskus auf die Ausgangsmarke der durch die Druckänderung bedingte Stand des linken Meniskus abgelesen. Nach Versuchsende erfolgt auf oben angegebene Art die Errechnung der absolut verbrauchten Sauerstoffmenge.

3. Statistische Methoden

Zur statistischen Beschreibung der erhaltenen Untersuchungsergebnisse wurden Durchschnittswerte ($\bar{x}$), Standardabweichungen (s) und Standardabweichungen der Mittelwerte (s_x) in üblicher Weise berechnet (s.z.B. KOLLER, 1964).

Zum Nachweis einer strukturellen Vergleichbarkeit zwischen den hier untersuchten beiden Kollektiven wurde mit Hilfe statistischer Testverfahren geprüft, ob sich die Gruppen hinsichtlich des Alters und Geschlechts wesentlich voneinander unterscheiden. Erst dann wurde der eigentliche statistische Test hinsichtlich der biochemischen Ergebnisse vorgenommen. Für die Prüfung auf Altersunterschiede sowie auf Unterschiede in den gemessenen Enzym-Aktivitäten im

Serum wurde der Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben angewendet, für die Prüfung auf das Vorliegen von Differenzen in der Geschlechtsverteilung der χ^2 -Test.

Das Prinzip des Wilcoxon-Tests beruht auf der Zuteilung von Rangnummern zu den Einzelwerten der zu vergleichenden Gruppe. Haben mehrere Meßwerte den gleichen Wert, dann wird an sie gleichmäßig der Mittelwert ihrer Anordnungszahlen vergeben.

Die Numerierung erfolgt ohne Rücksicht darauf, ob der Fall in der Kontroll- oder Psoriatiker-Gruppe steht. Aus den Rangnummern beider Gruppen werden die Summen gebildet. Eine dieser Summen dient als Prüfgröße. Mit ihr wurde in die entsprechende Tabelle der Documenta Geigy 6. Auflage (1966) eingegangen.

Das χ^2 -Verfahren dient der Prüfung von Häufigkeitsunterschieden auf Signifikanz.

Beiden Testverfahren wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % zugrunde gelegt ($P = 1 \%$), d.h., wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit 1 % war, wurde ein Ergebnis als "signifikant" oder "statistisch gesichert" bezeichnet. Lag die Irrtumswahrscheinlichkeit zwischen 1 % und 5 % ($1\% < P \leq 5\%$), dann wird ein Resultat "statistisch auffällig" genannt.

III. Ergebnisse

Wie aus Tab. 2 ersichtlich, wurde die Messung des O_2 -Verbrauches der Erythrocyten bei vier Vergleichsgruppen vorgenommen:

1. Normalpersonen und Psoriatiker ohne Chloroquinbelastung;
2. Normalpersonen ohne und Normalpersonen mit Chloroquinbelastung;
3. Psoriatiker ohne und mit Chloroquinbelastung;
4. Normalpersonen und Psoriatiker mit Chloroquinbelastung.

Bei der statistischen Auswertung der erhaltenen Werte (Tab. 2 und Abb. 2) ergab sich, daß der O_2 -Verbrauch der Erythrocyten von Psoriatikern ohne Chloroquin signifikant ($p < 0,01$) erhöht war (15,6 %), gegenüber dem von Erythrocyten von Kontrollpersonen ohne Chloroquin. Eine ebenfalls signifikante Veränderung des O_2 -Verbrauches ($p < 0,01$) konnte ich auch in der 3. Vergleichsgruppe feststellen: Psoriatikererythrocyten

Tab.2: Ergebnisse

	Zahl der Fälle	Mittelwert ($\mu\text{Mol O}_2/10^{11}$ Erythrocyten)	Standard- abweichung	Standardabweichung des Mittelwertes
Psoriatiker ohne Chloroquin- belastung	15	64,4	+ 7,1 —	1,8
Psoriatiker mit Chloroquin- belastung	15	51,8	+ 6,6 —	1,7
Normalpersonen ohne Chloroquin- belastung	15	55,7	+ 6,1 —	1,6
Normalpersonen mit Chloroquin- belastung	15	57,3	+ 7,2 —	1,9

Vergleichsgruppen:

- I. Normalpersonen und Psoriatiker ohne Chloroquin-Belastung: Signifikanz positiv.
- II. Normalpersonen ohne und Normalpersonen mit Chloroquin-Belastung: Signifikanz negativ.
- III. Psoriatiker ohne und Psoriatiker mit Chloroquin-Belastung: Signifikanz positiv.
- IV. Normalpersonen und Psoriatiker mit Chloroquin-Belastung: Signifikanz negativ.



Abb. 2:
Graphische Darstellung (Punktediagramm) des Sauerstoffverbrauches der Erythrocyten von Kontrollpersonen mit (1) und ohne (o) Chloroquin-Belastung und Patienten mit Psoriasis vulgaris mit (x) und ohne (●) Chloroquin-Belastung

verbrauchen unter Chloroquinbelastung durchschnittlich 24,3 % weniger Sauerstoff als unbelastete. Bei den Vergleichsgruppen 2 und 4 konnte ich nach meinen Versuchsergebnissen keine signifikanten Unterschiede feststellen. In der 4. Vergleichsgruppe war $p < 0,10$ $p > 0,05$ und in der 2. war $p > 0,10$.

IV. Diskussion der Ergebnisse

1. Wie läßt sich nun die in den Erythrocyten von Psoriatikern festgestellte "signifikante" Steigerung des Sauerstoffverbrauches interpretieren?

Wie vorangehend schon erwähnt, beruht der Sauerstoffverbrauch der Erythrocyten, der relativ gering ist, auf ihrem oxidativen Glucoseabbau über den Pentosephosphatcyklus. Durch Zusatz von Methylenblau zu den Erythrocyten in Gegenwart von Glucose tritt eine Aktivierung des Sauerstoffverbrauches ein (s. hierzu BLUM, 1965). Dieser läßt sich dann mit der manometrischen Methode nach WAKBURG erfassen. Das Methylenblau wirkt dabei vorwiegend als autoxidabler Katalysator, oxidiert aber auch Hämoglobin zu Met-Hämoglobin. Bei diesem Vorgang wird das bei dem oxidativen Abbau der Glucose über den Pentosephosphatcyklus entstehende NADPH_2 mittels der Diaphorase durch Methylenblau oxidiert (weitere Einzelheiten bei RAPOPORT, 1965).

Somit deutet das Ergebnis einer festgestellten Vermehrung des Sauerstoffverbrauches in den Erythrocyten von Psoriatikern auf einen gesteigert ablaufenden

Pentosephosphatcyklus hin. Dies entspricht den Befunden anderer Autoren (MALINA, 1961; HOLZMANN, 1966), die ebenfalls, allerdings mit anderen Methoden, eine Erhöhung der Pentosephosphatcyklus-Aktivität in psoriasisischen Erythrocyten feststellen konnten. Während nämlich MALINA über die Messung der Glucose-Utilisation und der Ribose-5-Phosphat-Bildung in vitro zu dem Ergebnis einer erhöhten Aktivität des Pentosephosphatcyklus kam, konnte HOLZMANN indirekt dadurch auf eine Steigerung des Pentosephosphatcyklus schließen, daß trotz verminderter Phospho-Glucose-Isomerase-Aktivität und folglich eintretendem Glucose-6-Phosphat-Stau, die Glykolyse nicht wesentlich beeinträchtigt ist, was an den im Normbereich liegenden Konzentrationen von Fructose-6-Phosphat, dem anderen Substrat der Phospho-Glucose-Isomerase, sowie im weiteren auch von Pyruvat und Lactat zu erkennen ist.

2. Was nun unsere Ergebnisse hinsichtlich des unterschiedlichen Sauerstoffverbrauches der Erythrocyten von Kontrollpersonen mit und solchen ohne Chloroquinbelastung anbetrifft, so hat sich hier kein "statistisch signifikanter" Unterschied gezeigt.

Wie vorangehend schon aufgeführt, hat die Diaphorase eine katalysierende Wirkung auf die Oxidation des beim oxidativen Glucoseabbau entstehenden NADPH durch Methylenblau. Durch Zusatz von Chloroquin zu den Erythrocyten wird nun die Diaphorase gehemmt (s. hierzu MALINA, 1964; HOPPE-SEYLER / THIERFELDER, 1964; MALINA und BIELICKY, 1968) und damit auch die Autoxidation des Methylenblaus. Dadurch sinkt der Sauerstoffverbrauch ab, allerdings anscheinend nur, wie dies aus den hier vorliegenden Untersuchungen hervorgeht, bis zu einem gewissen Spiegel. Dieser Tatbestand könnte damit erklärt werden, daß der Sauerstoffverbrauch der roten Blutzellen zum wesentlichen Teil, aber nicht allein, von der Funktionsfähigkeit der Diaphorase abhängt. Wird dieses Enzym nun durch Chloroquin gehemmt, so wäre es möglich, daß noch ein zweiter Reaktionsweg verbleibt, dessen Ablauf von diesem Chinolinderivat nicht beeinflußt wird.

Nach den spärlichen Mitteilungen zu diesem Thema in der Literatur - BIELICKY, SONKA und MALINA (1964) fanden an Hand von Messungen der Glucose-Utilisation und der Ribose-5-Phosphat-Bildung nach Zusatz von

Chloroquin zu Erythrocyten von Normalpersonen eine erhöhte Pentosephosphatcyklus-Aktivität und damit auch, wie wir annehmen können (BLUM, 1965), einen erhöhten Sauerstoffverbrauch - wäre zu erwarten gewesen, daß nach Gabe von Chloroquin der Sauerstoffverbrauch der Erythrocyten von Kontrollpersonen im Vergleich zu unbelasteten Erythrocyten eine Steigerung erfahren müßte. Daß unsere vorliegenden Ergebnisse nicht mit den von BIELICKY, SONKA und MALINA gefundenen Resultaten übereinstimmen, könnte in der Unterschiedlichkeit der hier angewandten Methodik begründet sein.

3. Im Gegensatz zu Punkt 2 läßt sich bei der Gegenüberstellung von Psoriatikern mit und ohne Chloroquinbelastung jetzt jedoch ein "statistisch signifikanter" Unterschied erfassen, und zwar in dem Sinne, daß der Sauerstoffverbrauch der mit Chloroquin belasteten psoriatischen Erythrocyten im Vergleich zu unbelasteten verringert ist. Dies erklärt sich auf Grund der Tatsache, daß, wie bereits erwähnt, Chloroquin die Diaphorase hemmt und zwar in einem Ausmaße, daß annähernd der Sauerstoffverbrauch von stoffwechselgesunden, unbelasteten Erythrocyten wieder erreicht wird.

4. Die Ergebnisse von Punkt 4, der Vergleich des Sauerstoffverbrauches der Erythrocyten von Kontrollpersonen und Psoriatikern mit Chloroquinbelastung, sind ebenfalls durch die hemmende Wirkung des Chloroquins auf die Diaphorase charakterisiert: bei beiden Gruppen, sowohl Kontrollpersonen als auch Psoriatikern, wird auf die beschriebene Art und Weise der Sauerstoffverbrauch so vermindert, daß statistisch kein Unterschied mehr zu sichern ist.

V. Zusammenfassung

In den vorliegenden Untersuchungen wurde der Sauerstoffverbrauch der Erythrocyten von Psoriatikern und Kontrollpersonen mit und ohne Chloroquinbelastung mit der "WARBURG" -Apparatur nach der Methode der manometrischen Technik gemessen.

Hierzu wurden folgende 4 Vergleichsgruppen aufgestellt:

1. Psoriatiker und Kontrollpersonen ohne Chloroquinbelastung
2. Kontrollpersonen mit und ohne Chloroquinbelastung
3. Psoriatiker mit und ohne Chloroquinbelastung
4. Psoriatiker und Kontrollpersonen mit Chloroquinbelastung

Die Auswertung der Ergebnisse ergab, daß der Sauerstoffverbrauch der Erythrocyten von Psoriatikern ohne Chloroquinbelastung gegenüber dem der Erythrocyten von Kontrollpersonen "signifikant" ($p < 0,01$) und zwar durchschnittlich um 15,6 % erhöht ist.

Eine ebenfalls "signifikante" Veränderung des Sauerstoffverbrauches ($p < 0,01$) konnte in der Vergleichsgruppe 3 festgestellt werden: Psoriatikererythrocyten

verbrauchen unter Chloroquinbelastung durchschnittlich 24,3 % weniger Sauerstoff als unbelastete.

Bei den Vergleichsgruppen 2 und 4 ließen sich jedoch keine statistisch erfaßbaren Unterschiede nachweisen.

Da der Sauerstoffverbrauch der Erythrocyten auf dem oxidativen Glucoseabbau über den Pentosephosphatcyklus beruht, läßt der vermehrte Sauerstoffverbrauch der Erythrocyten von Psoriatikern auf einen gesteigerten Ablauf des Pentosephosphatcyklus schließen. Dieses Ergebnis gibt somit eine eindeutige Bestätigung der mit anderen Methoden durchgeführten Untersuchungen früherer Autoren, die auf Grund ihrer Befunde auf eine Störung des Pentosephosphatcyklus schlossen. Demgegenüber lassen sich die Befunde innerhalb der Untersuchungsgruppen 2 - 4 nicht eindeutig interpretieren, da hier offenbar eine hemmende Wirkung des Chloroquins auf das den Sauerstoffverbrauch katalysierende Enzym Diaphorase vorliegt und somit die aus der Literatur bekannte Aktivierung des Pentosephosphatcyklus durch Chloroquin überlagert.

Literaturverzeichnis

1. Bereston, E. S. : Incidence of Psoriasis
Arch. Derm. Siph. (Chicago)
62, 716-717 (1950)
2. Bielicky, T. J., J. Sonka und L. Malina: Effect of
Quinacrine and Chloroquine
on the Pentose Cycle in Human
Erythrocytes in vitro in Rela-
tion to Psoriasis
Acta derm.-venerol. 44,
273-277 (1964)
3. Bielicky, T., L. Malina und J. Sonka: Glucose Meta-
bolism and Clinical Alterations
in Psoriasis and Chloroquine
Therapy
Acta derm.-venerol. 46, 72-77
(1966)
4. Blum, K. U.: Der Stoffwechsel der mensch-
lichen Erythrocyten
Blut, 11, 90-101 (1965)
5. Brunish, R. und B. Sørensen: Urinary Excretion of
Acid, Mucopolysaccharides and
Hydroxyproline in Psoriasis
Dermatologica, Basel 130,
165-172 (1965)

6. Comaish, J. S.: Epidermal Aldolase Levels in Psoriasis and Normal Skin
Brit. J. Derm. 75, 337-343
(1963)
7. Eisen, A. and J. E. Seegmiller: Uric Acid Metabolism in Psoriasis
J. Clin. Invest. 40, 1486-1494
(1961)
8. El Desouki, M.: Über die Häufigkeit der dermatologischen Erkrankungen in den Jahren 1961-1963 am Krankengut der Universitäts-Hautklinik Mainz
Inauguraldissertation (1965)
Universitäts-Hautklinik Mainz
9. Fry, L., R. M. H. McMinn and S. Shuster: The Small Intestine in Skin Disease
Arch. Derm. Vol. 93, p. 647
(1966)
10. Gorbulev, S.: Ref. Zbl. Hautkrkh. 27, 501
(1928)
11. Halprin, K. M. and A. Okhawara: Carbohydrate Metabolism in Psoriasis
An Encymatic Study
J. Invest. Derm. 46, 51-69
(1966)

12. Hammar, H., N. Thyresson and S. E. Buolin: Enzyme Activities in the Germinal Layer of Normal and Psoriatic Human Skin
Acta Derm.-Vener. (Stockh.) 48, 175-180 (1968)
13. Hasegawa, J.: The Root of Psoriasis
Read before the American Dermatological Association, Boca Raton, Florida, February 27, 1965
14. Hoede, K.: Umwelt und Erbllichkeit bei der Entstehung der Schuppenflechte
Würzb. Abhandl. Med. 27, 211-254 (1931)
15. Hoede, K.: Zur Frage der Erbllichkeit der Psoriasis
"Der Hautarzt" 10, 433-438 (1957)
16. Holzmann, H.: Biochemische Erythrocytenbefunde bei der Psoriasis vulgaris
Arch. klin. exp. Derm. 225, 231-258 (1966)

17. Holzmann, H. und B. Morsches: Zur Aktivität der
Phosphoglucose-Isomerase
im Serum und der Acetylcho-
linesterase in Serum und
Erythrocyten von Kranken mit
florider Psoriasis vulgaris
Arch. klin. exp. Derm. 229,
441-446 (1967)
18. Holzmann, H., G. Sollberg und I. Elgamili: Zur
Kenntnis der psoriatischen
Myopathie
Arch. klin. exp. Derm. 230,
329-335 (1967)
19. Holzmann, H., R. Gebhardt und B. Morsches: Zur
Verteilung der LDH-Isoenzyme
im Serum von Kranken mit
Schuppenflechte
Klin. Wschr. 46, 334 (1968)
20. Holzmann, H., B. Morsches und W. Kabel: Enzymakti-
vitätsmuster im Serum von
Kranken mit Psoriasis vulgaris
Arch. klin. exp. Derm. 231,
335-343 (1968)
21. Hoppe-Seyler/Thierfelder: Handbuch der physiologisch-
und pathologisch-chemischen
Analyse
6, 860-861 (1964)

22. Hornstein, O.: Zur nosologischen Stellung der Psoriasis vulgaris Arch. klin. exp. Derm. 214, 622-651 (1962)
23. Kislowa, T. A.: Klinisch-statistischer Umriss der Psoriasis Sovet. vestn. venerol. dermat. 1, 112-125 (1935) (russisch) Ref. Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. 52, 353 (1936)
24. Koller, S.: Statistische Auswertungsmethoden In H. M. Rauen: Biochem. Taschenbuch II Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1964
25. Krebs, A.: Über Psoriasis arthropathica Schweiz. med. Wschr. 92, 29-77 (1962)
26. Kuznitzky, M.: Arch. f. Derm., at. 38, 405-460 (1897)
27. Linneweh, F.: Über die Rolle der Blutzellen in der Diagnostik erblicher Stoffwechselkrankheiten Klin. Wschr. 41, 937-941 (1963)
28. Löhr, G. W. und H. D. Waller: Biochemie und Pathogenese der enzymopenischen hämolytischen Anämien Dtsch. med. Wschr. 86, 27-39, 87-93 (1961)

29. Löhr, G. W.: Die enzymopenischen Erythro-
pathien
Verhand. Dtsch. Gesellsch.
Inn. Med.
70. Kongr. Wiesbaden 6. - 9.4.
1964 München: Bergmann
30. Lomholt, S.: Acta dermatovenereol. (Stockholm)
34, 92 (1954)
31. Malina, L.: Enzymatische Untersuchungen des
Glycid-Metabolismus bei der
Schuppenflechte (tschechisch)
Cs. Derm. 36, 387-395 (1961)
32. Malina, L., J. Sonka und J. Gregorova: Die Ausschei-
dung von Dehydroepiandrosteron
im Urin von Psoriasis-kranken
Dermat. Wschr., Leipzig
46, 503-508 (1964)
33. Malina, L. und T. Bielicky: Gegenwärtige Kenntnisse
über den Wirkungsmechanismus
der Antimalaria-Mittel
Der Hautarzt 19, 385-388 (1968)
34. Malina, L., Vl. Volek, T. Bielicky and R. Papezova:
Isoenzyme Changes of Lactate-
Dehydrogenase in Psoriatic Ery-
throcytes
Brit. J. Derm. 81, 352-355 (1969)
35. Michaelis, L. und K. Salomon: Respiration of Mammalian
Erythrocytes
Journal of General Physiology
13, 683-693 (1930)

36. Monacelli, M.: Metabolismo dei carboidrati
nella cute normale e patologica
XXVIII. Congress S. IJ. Derm. E.S.
1933
37. Monacelli, M. und A. Ribuffo: Der Hautzuckergehalt
bei der Psoriasis
Hautarzt 3, 498-503 (1952)
38. Neumann, E. and B. Blazková-Jandova: Glycose, pyruvic
and lactic acid in Psoriasis
forms of eczema
Acta derm.-venerol. (Stockholm)
43, 286-292 (1963)
39. Neumann, E., I. Belsan and B. Blazková: Lactic dehy-
drogenase and succinic dehydro-
genase in Psoriasis
Brit. J. Derm. 79, 160-163 (1967)
40. Niermann, H.: Erbliche Dispositionskrankheiten
der Haut
In F. Jadassohn:
Handbuch der Haut- und Geschlechts-
krankheiten
Berlin: Springer 1966
41. Rapoport, S.: Medizinische Biochemie
Berlin: VEB Verlag Volk und
Gesundheit 1965

42. Rassner, G. und O. Braun-Falco: Glykolyse und Pentose-phosphatzzyklus in der Epidermis bei Psoriasis vulgaris
Naturwiss. 52, 592 (1965)
43. Rassner, G.: Aktivitätsmuster von Enzymen des energieliefernden Stoffwechsels in normaler menschlicher Epidermis und bei Psoriasis vulgaris.
I. Enzymaktivitätsbestimmungen in normaler menschlicher Epidermis und klinisch nicht veränderter Epidermis bei Psoriasis vulgaris
Arch. klin. exp. Derm. 225, 398-407 (1966)
44. Rassner, G.: Aktivitätsmuster von Enzymen des energieliefernden Stoffwechsels in normaler menschlicher Epidermis und bei Psoriasis vulgaris
II. Enzymaktivitätsbestimmungen in klinisch veränderter Epidermis bei Psoriasis vulgaris
Arch. klin. exp. Derm. 226, 111-120 (1966)
45. Rippa, M. and C. Vignali: The level of enzymes of the oxydative shunt and glycolysis in psoriatic skin
J. invest. Derm. 45, 78-80 (1965)

46. Sanz y Benítez, H.: Statistische Angaben und geographische Verteilung der Psoriasis in Spanien
Actas dermo-sif. (Madrid)
38, 242-249 (1935) (spanisch)
Ref. Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr.
53, 453 (1936)
47. Schnyder, U. W.: Genetik der Psoriasis
Arch. klin. exp. Derm. 227,
143-158 (1966)
48. Shuster, S., A. J. Watson and J. Marks: Small Intestine in Psoriasis
Brit. medical J. 3, 458-460 (1967)
49. Tiedemann, G.: Symptomatologie und Ätiologie der Psoriasis arthropathica im Blickpunkt der Vererbung und Umweltbeeinflussung
Z. menschl. Vererbungs- u. Konstitutionslehre 30, 248-249 (1951)
50. Umbreit, W.: Manometric Techniques
Minneapolis Burgess Publ. Co.
(1957)
51. Vogel, F.: Lehrbuch der allgemeinen Human-genetik
Berlin: Springer 1961

A N H A N G

Tab. 5: Alters- und Geschlechtsverteilung

<u>A l t e r s v e r t e i l u n g</u>			
Psoriatiker		Kontrollpersonen	
19	1		
21	2		
		24	3
		25	4
		28	5
		29	6
31	7		
		35	8
		35	9
		37	10
		39	11,5
39	11,5		
		42	13
		43	14,5
43	14,5		
44	16		
45	18		
45	18		
		45	18
		46	20,5
46	20,5		
47	22,5		
		47	22,5
		54	24
57	25		
62	26		
		71	27
72	88		
78	29		
82	30		
269,0		196,0	

Signifikanz : $\emptyset$

Tab. 5: Alters- und Geschlechtsverteilung (Fortsetzung)

G e s c h l e c h t s v e r t e i l u n g

	Kontroll- personen	Psoriatiker	zus.
♂	6	9	15
♀	9	6	15
zus.:	15	15	30

$$\chi^2 = \frac{1}{0,5} \left(\frac{1,5^2}{7,5} + \frac{1,5^2}{7,5} \right) = 1,2$$

Signifikanz: $\emptyset$

Tab. 6: Einzelwerte

	Lfd. Nr.	mit Chloroquin- belastung	ohne Chloroquin- belastung
Kontroll- personen	1	57,1	49,1
	2	57,5	53,0
	3	60,8	62,0
	4	52,7	48,7
	5	49,8	59,9
	6	66,1	57,3
	7	53,6	62,2
	8	51,2	56,3
	9	54,7	53,8
	10	48,4	52,8
	11	61,6	59,0
	12	52,9	43,5
	13	73,1	63,3
	14	68,0	63,4
	15	52,1	50,5
Psoriatiker	1	38,1	53,5
	2	47,3	68,8
	3	46,7	58,1
	4	50,9	64,9
	5	46,9	60,2
	6	43,5	57,4
	7	52,7	60,5
	8	60,7	71,7
	9	50,3	67,0
	10	56,6	77,3
	11	51,5	69,6
	12	59,0	73,3
	13	61,3	58,2
	14	53,6	56,3
	15	58,5	68,6

Tab. 7: Wilcoxon-Test

<u>Kontrollpersonen</u> <u>mit Chloroquin</u>		<u>Psoriatiker</u> <u>mit Chloroquin</u>	
73,1	1		
68,0	2		
66,1	3		
61,6	4		
		61,3	5
60,8	6		
		60,7	7
		59,0	8
		58,5	9
57,5	10		
57,1	11		
		56,6	12
54,7	13		
53,6	14,5		
		53,6	14,5
52,9	16		
		52,7	17,5
52,7	17,5		
52,1	19		
		51,2	20
51,2	21		
		50,9	22
		50,3	23
49,8	24		
48,4	25		
	187,0	47,3	26
		46,9	27
		46,7	28
		43,5	29
		38,1	30
		278,0	

Signifikanz: $\emptyset$

Tab. 7: Wilcoxon-Test (Fortsetzung)

<u>Kontrollpersonen</u> <u>ohne Chloroquin</u>		<u>Psoriatiker</u> <u>ohne Chloroquin</u>	
		77,3	1
		73,3	2
		71,7	3
		69,6	4
		68,8	5
		68,6	6
		67,0	7
		64,9	8
63,4	9		
63,3	10		
62,2	11		
62,0	12		
		60,5	13
		60,2	14
59,9	15		
59,0	16		
		58,2	17
		58,1	18
		57,4	19
57,3	20		
		56,3	21,5
56,3	21,5		
53,8	23		
		53,5	24
53,0	25		162,5
52,8	26		
50,5	27		
49,1	28		
48,7	29		
43,5	30		
	302,5		

Signifikanz: +
($p < 0,01$)

Tab. 7: Wilcoxon-Test (Fortsetzung)

<u>Kontrollpersonen</u> <u>ohne Chloroquin</u>		<u>Kontrollpersonen</u> <u>mit Chloroquin</u>	
		73,1	1
		68,0	2
		66,1	3
63,4	4		
63,3	5		
62,2	6		
62,0	7		
		61,6	8
		60,8	9
59,9	10		
59,0	11		
		57,5	12
57,3	13		
		57,1	14
56,3	15		
		54,7	16
53,8	17		
		53,6	18
53,0	19		
		52,9	20
52,8	21		
		52,7	22
		52,1	23
		51,2	24
50,5	25		
		49,8	26
49,1	27		
48,7	28		
		48,4	29
43,5	30		
			<u>227,0</u>
	<u>238,0</u>		

Signifikanz: $\emptyset$
($p > 0,01$)

Tab. 7: Wilcoxon-Test (Fortsetzung)

<u>Psoriatiker</u> <u>mit Chloroquin</u>		<u>Psoriatiker</u> <u>ohne Chloroquin</u>	
		77,3	1
		73,3	2
		71,7	3
		69,9	4
		68,8	5
		68,6	6
		67,0	7
		64,9	8
61,3	9		
60,7	10		
		60,5	11
		60,2	12
59,0	13		
		58,2	14
		58,1	15
57,7	16		
		57,4	17
56,6	18		
		56,3	19
53,6	20		
		53,5	21
52,7	22		
51,5	23		
50,9	24		
50,3	25		
47,3	26		
46,9	27		
46,7	28		
43,5	29		
38,1	30		
	320,0		145,0

Signifikanz : +
($p < 0,01$)

Herrn Privat-Dozent Dr. med. H. Holzmann,
Oberarzt der Universitäts-Hautklinik in Mainz,
danke ich für die freundliche Überlassung des
Themas und die wertvollen Ratschläge bei der
Durchführung der Arbeit.

Herrn Professor Dr. med. G. W. Korting,
Direktor der Universitäts-Hautklinik in Mainz,
möchte ich an dieser Stelle meinen Dank aussprechen
für die Arbeitsmöglichkeiten an der Klinik.

Weiterhin danke ich Herrn Diplom-Chemiker
Dr. B. Morsches für die Beratung bei der Durch-
führung der Versuche und der Erstellung des
methodischen Teils.

Herrn Dr. med. Friedel vom Medizinischen Institut
für Dokumentation und Statistik der Johannes
Gutenberg-Universität Mainz danke ich für die
statistische Beratung.

Lebenslauf

Am 24. Mai 1945 wurde ich, Jürgen Karl Kunz, als Sohn des Oberstudiendirektors Jakob Kunz und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Sittel, in Oberaudorf/Inn (Obb.) geboren.

1952 wurde ich in die Grundschule in Pirmasens eingeschult. Von 1956 bis 1958 besuchte ich das Leibniz-Gymnasium in Pirmasens und von 1958 bis 1965 das Staatl. Neusprachliche Gymnasium in Pirmasens, an dem ich auch die Reifeprüfung ablegte.

Anschließend leistete ich meine einjährige Wehrpflicht in der Deutschen Bundesmarine.

Seit Sommersemester 1966 studiere ich Medizin an der Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz und bin jetzt im 3. klinischen Semester.

